

Université de Lyon N° 27
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

DU POUVOIR DISSOLVANT
DE L'ANISOL
SUR QUELQUES ALCALOÏDES

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(Section de Pharmacie)

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

le 19 décembre 1903

PAR

GENEVOIS Joseph

Pharmacien de 1^{re} Classe

NÉ A OZ-EN-OISANS, LE 3 NOVEMBRE 1872



ANNECY
IMPRIMERIE J. NIÉRAT
3, RUE DE LA RÉPUBLIQUE

1903

Université de Lyon

N° 27

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

DU POUVOIR DISSOLVANT
DE L'ANISOL
SUR QUELQUES ALCALOÏDES

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(Section de Pharmacie)

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

le 19 décembre 1903

PAR

GENEVOIS Joseph

Pharmacien de 1^{re} Classe

NÉ A OZ-EN-OISANS, LE 3 NOVEMBRE 1872



ANNECY

IMPRIMERIE J. NIÉRAT

3, RUE DE LA RÉPUBLIQUE

1903

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. DOYEN.
LACASSAGNE. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{ MM. LÉPINE
Cliniques chirurgicales.	BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD.
Clinique ophtalmologique.	PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JABOULAY.
Clinique des maladies mentales.	X.
Clinique des maladies des enfants	GAYET.
Physique médicale.	GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique	PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie	WEILL.
Matière médicale et Botanique	MONOYER.
Parasitologie.	HUGOUNENQ.
Anatomie.	CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie.	BEAUVISAGE.
Physiologie	LORTET.
Pathologie interne	TESTUT.
Pathologie externe.	RENAUT.
Pathologie et Thérapeutique générale	MORAT.
Anatomie pathologique	TEISSIER.
Médecine opératoire	AUGAGNEUR
Médecine expérimentale et comparée	MAYET.
Médecine légale.	TRIPPIER.
Hygiène	POLLOSSON (M.).
Thérapeutique	ARLOING.
Pharmacologie	LACASSAGNE.
	COURMONT (J.).
	SOULIER.
	FLORENCE.

PROFESSEUR ADJOINT

Physiologie, cours complémentaire. M. DOYON.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des femmes	MM. POLLOSSON (A.), agrégé
Maladies des voies urinaires.	CHANDELUX
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS,
Propédeutique médicale.	ROQUE,
Propédeutique chirurgicale	ROLLET,
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,
Anatomie pathologique	DEVIC,
Accouchements.	FABRE,
Matière médicale	MOREAU,
Anatomie topographique.	DURAND,

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
ROUX.	SIRAUD.	BÉRARD.	VILLARD.
COLLET.	DURAND.	SAMBUC.	TIXIER.
BOYER.	PIC.	BORDIER.	FABRE.
BARRAL.	PAVIOT.	COURMONT (P.).	REGAUD.
MOREAU.	NOVE-JOSSERAND.	CHATIN.	CAUSSE, ch...
VALLAS.			

M. BEAUDUN, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. HUGOUNENQ, Président ; SAMBUC, Assesseur ;
MM. BARRAL et MOREAU, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MERE

A MON ÉPOUSE ET A MON FILS

A MES FRÈRES

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR HUGOUNENQ

A MONSIEUR BARRAL

Hommage affectueux de reconnaissance.

Avant d'aborder l'exposé de ce sujet, il est bien doux pour moi d'adresser à mes parents mes remerciements les plus sincères, pour la bienveillance et le dévouement qu'ils ont toujours montrés à mon égard.

Que mon épouse et mon fils Paul croient à mes meilleurs sentiments d'affection et de tendresse.

Que M. le professeur Hugounenq, qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse, et MM. Sambuc, Barral et Moreau, reçoivent mes meilleurs sentiments de reconnaissance.

J'ai à remercier tout spécialement M. le professeur agrégé Barral. C'est grâce à son amabilité et à ses conseils que j'ai pu mener à bien mes recherches ; qu'il reçoive ici mes meilleurs remerciements.

J. GENEVOIS.

INTRODUCTION

M. le Professeur Hugounenq ayant signalé, il y a quelques années, la solubilité de la morphine dans l'anisol, nous avons, sur ses conseils, adopté le sujet suivant :

Pouvoir dissolvant de l'Anisol sur quelques alcaloïdes

Ce travail comprendra, après un court historique, les six parties suivantes :

- 1° Etude chimique de l'anisol ;
- 2° Détermination du coefficient de solubilité de quelques alcaloïdes dans l'anisol ;
- 3° Les alcaloïdes très solubles dans l'anisol ne contractent-ils pas de combinaison ;
- 4° Application des différences de solubilité à la préparation simultanée, puis à la séparation des alcaloïdes de solubilité différente qui se présentent dans les mêmes produits naturels ;

5° L'anisol agité avec des solutions

a) neutres ;

b) acides ;

c) alcalines ;

de ces divers alcaloïdes, enlève-t-il les bases
à ces liqueurs aqueuses ;

6° Application des données précédentes à la re-
cherche toxicologique des alcaloïdes les plus
employés.

HISTORIQUE

L'Anisol ou Dracol est l'éther méthylique du phénol.

Sa formule est $C^6H^5.OCH^3$.

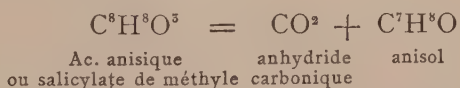
Il a été découvert en 1841, par Cahours.

Préparation de l'Anisol

Ce corps prend naissance lorsqu'on distille l'acide anisique ou son isomère le salicylate de méthyle avec la baryte caustique.

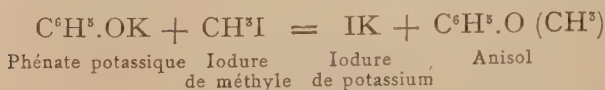
Il se produit aussi par la substitution directe du méthyle à l'hydrogène dans le phénol.

La méthode la plus employée consiste à distiller l'acide anisique avec un grand excès de baryte ou de chaux, ou à faire tomber goutte à goutte du salicylate de méthyle sur de la baryte chauffée au rouge. On rectifie ensuite l'huile qui passe à la distillation, après l'avoir lavée avec de l'eau alcaline et avec de l'eau pure.



Un autre procédé consiste à chauffer le phénate

potassique avec de l'iodure de méthyle entre 100° et 120° dans un tube scellé à la lampe.



On lave le produit, d'abord avec une solution alcaline, puis avec de l'eau pure, et finalement on le soumet à la distillation.

L'anisol se prépare facilement de la façon suivante :

On mélange de l'alcool méthylique et de l'acide sulfurique à volumes égaux ; après refroidissement, on ajoute de l'eau et on neutralise par la soude. On concentre, pour séparer par cristallisation, la majeure partie du sulfate de sodium formé et on chauffe le méthylsulfate pendant quelques heures à 150°, avec la quantité correspondante de phénate de sodium.

Après refroidissement, il n'y a plus qu'à laver la couche supérieure et à la rectifier.

La synthèse de l'anisol a été effectuée en chauffant pendant vingt-quatre heures, à 230°, un mélange de méthylate de soude en solution dans l'alcool méthylique avec du bromobenzène ; il se forme de l'hydrogène, du phénol, un peu de benzène et d'oxyde de biphenyle.

Propriétés

L'anisol lavé et purifié est un liquide incolore, mobile, dont l'odeur est agréable et aromatique.

L'eau et les liqueurs alcalines ne le dissolvent pas ; il se dissout facilement dans l'alcool et dans l'éther.

Sa densité est de 0,991 à 15°. Il bout à 152° d'après Cahours, à 153° suivant Vincent, à 155°-155° 5 suivant R. Schiff.

Il bout sans décomposition.

Il est isomérique avec l'alcool benzoïque et l'acide taurylique.

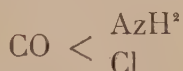
L'acide sulfurique concentré dissout l'anisol. L'eau ne précipite pas cette dissolution, qui renferme un acide copulé dont la formule est $C^7H^8SO^4$.

Cahours a donné à cet acide le nom d'acide sulfoanisolique et Gerhardt celui d'acide méthyl-sulfophénique.

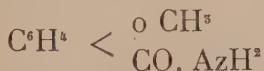
L'acide sulfurique fumant dissout aussi l'anisol.

Chauffé en vase clos vers 400°, l'anisol se détruit en donnant du phénol et de l'éthylène.

Traité par le chlorure de carbamyle



en présence du chlorure d'aluminium, l'anisol donne l'amide de l'acide anisique.



L'anisol donne des dérivés chlorés, bromés, nitrés, nitrohalogénés, azoïques et diazoïques.

Les dérivés chlorés et bromés ont été étudiés par M. Hugounenq.

DEUXIÈME PARTIE

Détermination du Coefficient de solubilité de quelques alcaloïdes

Les températures de 15° et 60° nous ont paru les plus pratiques pour les opérations nécessaires à la détermination du coefficient de solubilité.

Le mode opératoire que nous avons adopté pour la température de 15° est le suivant :

Dans un ballon d'une capacité d'environ 30 centimètres cubes, introduire 10 cent. cubes d'anisol à l'aide d'une pipette ; faire tomber peu à peu jusqu'à saturation complète, l'alcaloïde dont on veut déterminer la solubilité ; laisser en contact 24 heures en agitant de temps en temps, filtrer.

Prendre une deuxième pipette jaugée ; faire tomber 5 cent. cubes de solution dans une capsule préalablement tarée.

La tare devant être faite au 1/10 de milligramme, il est nécessaire de prendre les précautions suivantes.

La capsule est placée pendant deux heures dans un dessiccateur à acide sulfurique ; on la porte sur le plateau d'une balance de précision. La pesée étant faite, on introduit avec la pipette 5 cent. cubes de la solution de l'alcaloïde ; on lave la pipette à plusieurs reprises avec de l'anisol pur qui est ajouté à celui de la capsule.

La capsule est ensuite placée sous une cloche à faire le vide, reliée à une trompe à eau.

Quand l'évaporation est complète, faire de nouveau la tare, replacer la capsule, pendant 2 heures sous la cloche, faire une deuxième pesée : si la tare n'a pas subi de variations, on note le poids; par différence, on obtiendra la quantité de l'alcaloïde soluble dans 5 cent. cubes d'anisol.

Prenons comme exemple la Codéine :

Tare de la capsule 13 gr. 6452

Tare après évaporation 14 gr. 6462

Par différence, on obtient 1 gr. 001. En multipliant par 20 le poids obtenu, on trouve que la solubilité de la Codéine est de 20 gr. 001 pour 100.

Le procédé employé pour déterminer le coefficient de solubilité à 60° diffère peu du précédent.

Dans un ballon d'une capacité d'environ 30 cent. cubes, verser 10 cent. cubes d'anisol, le placer au bain-marie à 60°; quand la saturation est complète, filtrer. La filtration devant se faire à chaud, on place l'entonnoir contenant le filtre sur un récipient métallique, sorte d'entonnoir à double paroi dans l'intervalle desquelles se trouve de l'eau que l'on maintient à une température supérieure à 60°.

Prendre avec une pipette 5 cent. cubes du filtratum, toujours maintenu à 60°, les placer dans une capsule tarée; la pipette est lavée à plusieurs reprises avec de l'anisol chaud qui est ajouté à celui de la capsule.

Nous avons déterminé le coefficient de solubilité d'un certain nombre d'alcaloïdes.

*Tableau comparatif du coefficient de solubilité
employés : Eau, alcool méthylique, alcool amylique*

ALCALOÏDES SELS D'ALCALOÏDES	EAU	ALCOOL ETHYLIQUE 95°
Morphine $C^{17}H^{19}AzO^3$	1/1000	1/90
Ch ^{te} de morphine $C^{17}H^{19}AzO^3, Hcl.$	très soluble	sol.
Codéine $C^{18}H^{21}AzO^3$	1.26 0/0	sol.
Chlorydrate de codéine	sol.	
Papavérine $C^{21}H^{21}AzO^4$	ins.	sol. à ch ^{te}
Narcotine $C^{22}H^{23}AzO^7$	ins.	5 (bouillan
Strychnine $C^{31}H^{32}Az^2O^2$	0.20 0/00	0.8 0/0
Brucine $C^{23}H^{26}Az^2O^4$	3 0/00	très sol.
Caféine $C^8H^{10}Az^3O^2 + H^2O$	1.25	2.30
Théobromine $C^7H^8Az^2O^2$	1/1600	1/1400
Quinine $C^{20}H^{24}Az^2O^3$	2 0/00	15 0/0
Sulf ^{te} bas. quinine $(C^{20}H^{24}Az^2O^3)^2SO^4H^2 + 7H^2O$..	un peu sol.	1/8)
Chl ^{te} basique quinine $C^{20}H^{24}Az^2O^3, Hcl.$	1/391	très sol.
Bromh ^{te} basique quinine $C^{20}H^{24}Az^2O^3, HBr + H^2O$..	très sol.	sol.
Cinchonine $C^{19}H^{22}Az^2O$	1/3800	1/140
Cinchonidine $C^{19}H^{22}Az^2O$	1/1680	1/19,7
Solanine $C^{43}H^{71}AzO^{16} (?)$	Ins.	peu sol.
Vératrine $C^{32}H^{49}AzO^9$		peu sol.
Cocaïne $C^{17}H^{21}AzO^4$	1/704	sol.
Ch ^{te} de cocaïne $C^{17}H^{21}AzO^4, Hcl + 2H^2O$	sol.	un peu sol.
Atropine $C^{17}H^{23}AzO^5$	0.20 0/0	toute prop
Nicotine $C^{10}H^{14}Az^2$	très sol.	
Conicine $C^8H^{17}Az$	sol.	sol.
Pilocarpine $C^{11}H^{16}Az^2O^2$	sol.	sol.

*es alcaloïdes dans les dissolvants les plus em-
enzène, chloroforme et anisol.*

ALCOOL MYLIQUE à froid	ETHER absolu	CHLORO- FORME	BENZÈNE	ANISOL 0/0	
				15°	60°
0.26 0/0	Insol.	ins.	ins.	1.94	3.08
sol.	—	ins.		insol.	insol.
15,68	sol.	un peu sol.	9.60 0/0	20.001	très sol.
	insol.			sol.	sol.
sol.	1/258	très sol.	sol. à ch ^d	9.40	18 56
0.325	1.33	10	5.416	10.24	16.34
0.55	ins.	14	0.6	0.45	2.43
très sol.	ins.	56.70	1.7	6.91	18.604
	0.0437	10 0/0		4.06	14.46
	1/1700	1/105		presque ins.	0.09
sol.	2 0/0	17,5 0/0	sol.	ins.	0.04
sol.	ins.	ins.		très peu	très peu
très sol.		très sol.		0.14	4.96
sol,		sol.		très sol.	46 58
	1/370	4,31 0/0		0.76	0.84
	1/76	très sol.		peu sol.	1.52
très sol.	peu sol.	sol.	sol.	ins.	insol.
sol.	sol.	58,49	sol.	21.6	37.94
	sol.			très sol.	très sol.
peu sol.	sol.	sol.		ins.	peu sol.
oute prop.	peu sol.	58,49 0/0	peu sol.	21.14	très sol.
	sol.			solubles en toute proportion	solubles en toute proportion
sol.	sol.				
sol.		sol.	sol.		

Quelques observations sur la solubilité de certains alcaloïdes

La Caféine se dissout en grande quantité à chaud. En ramenant de 80 à 60°, la dissolution se prend en bloc.

La Cinchonidine. Quelques centigrammes, mis à dissoudre dans l'anisol, forment une masse gélatineuse se dissolvant rapidement à chaud.

Le Bromhydrate de quinine donne lieu à la même observation.

La Vératrine, en présence de l'anisol, donne naissance à un dégagement gazeux; l'anisol se colore en brun.

La Codéine en solution à chaud dans l'anisol se colore en brun foncé. Si l'on évapore au bain-marie, il reste un résidu de consistance solide coloré fortement en brun, se ramollissant très facilement à la chaleur de la main.

Quelques alcaloïdes dissous dans l'anisol à 15° ou à 60° ont donné, par évaporation dans le vide, un résidu gommeux solide.

Ce sont :

La Papavérine en dissolution	à 15°
La Morphine	— à 60°
La Cinchonidine	— à 60°
Le Bromhydrate de quinine	à 15° et 60°
La Vérateine	— à 15° et 60°

TROISIÈME PARTIE

Les alcaloïdes très solubles dans l'anisol contractent-ils une combinaison ?

La grande solubilité de certains alcaloïdes dans l'Anisol proviendrait-elle d'une combinaison ?

Nous savons que l'Anisol est l'éther méthylique du phénol ; or parmi les alcaloïdes les plus solubles nous remarquons :

La codéine qui est l'éther méthylique de la morphine ;

La caféine qui est le dérivé méthylique de la théobromine ;

La cocaïne obtenue en traitant l'éther méthylique de l'egconine par le chlorure de benzoïle.

Examinons les cristaux obtenus par l'évaporation des solutions dans l'anisol et leur point de fusion.

La codéine nous apparaît sur les parois de la capsule en cristaux plats, en forme d'enveloppe ; et au fond de la capsule où la condensation était plus grande, en cristaux de forme orthorhombiques réunis en trémies.

Le point de fusion de la codéine est 150°.

Dans différents essais nous avons varié entre 149°5 et 151.

La cocaïne est obtenue en prismes monocliniques à 4 ou 6 pans ; formant de très gros cristaux. Son point de fusion varie entre 97° et 98°.

La caféine cristallise en belles aiguilles soyeuses, réunies en masse, présentant un aspect feutré. — Son point de fusion varie entre 234° et 235°.

Les propriétés physiques des produits obtenus par l'évaporation de l'anisol sont identiques à celles des alcaloïdes primitivement employés.

Nous pouvons déjà prévoir qu'il n'y a pas eu de combinaison.

Passons à l'examen chimique, c'est-à-dire aux réactions, et voyons si nos premiers résultats sont confirmés.

Pour cela, faisons sur chacun des alcaloïdes, les réactions indiquées dans le *Précis d'Analyse Chimique qualitative* de M. Barral.

Réactions de la Codéine



1°. L'acide sulfurique concentré, chauffé vers 150° avec de la codéine se colore en brun foncé, devenant rougeâtre par refroidissement.

2°. L'acide sulfurique concentré additionné de une goutte de perchlorure de fer donne une coloration verte à froid virant au bleu par la chaleur.

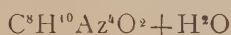
3°. Le sucre blanc dans une solution sulfurique de codéine se colore en rouge pourpre virant au violet.

4°. Le réactif de Frœdhe est coloré en vert sale virant au bleu indigo ; jaune après 24 heures.

5°. L'eau chlorée dissout la codéine sans la colorer ; en ajoutant l'ammoniaque on a une coloration rouge brun.

Ces réactions se produisent également avec les cristaux obtenus par évaporation de la dissolution à froid de la codéine dans l'anisol.

Réactions de la Caféine

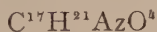


1°. L'eau chlorée ou l'acide azotique évaporés avec une solution de caféine laissent un résidu brun rouge soluble dans l'ammoniaque en devenant rouge-pourpre.

2°. Du ferricyanure de potassium en solution dans l'acide azotique est porté à l'ébullition avec un liquide contenant de la caféine, en diluant avec un peu d'eau il se sépare du bleu de Berlin (Archetti.)

3°. Le réactif de Valser (iodomercurate de potassium avec excès d'iodure mercurique) ajouté à une solution de caféine additionnée d'acide sulfurique donne un précipité (n'a pas lieu avec la théobromine).

Réactions de la Cocaïne



1°. De l'iodate de potassium est ajouté à la cocaïne en dissolution dans l'acide sulfurique ; en

chauffant doucement au bain-marie, le liquide devient d'abord jaune, des striés vert-clair apparaissent, tout le liquide devient vert d'herbe, puis brun.

2°. Le chromate de potasse dans une solution additionnée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique précipite du chromate de cocaïne, jaune citron.

3°. Le réactif résorcinique :

Résorcine pure..... 4 gr.

Eau..... 200 c. cubes

Ajouter :

Acide sulfurique pur..... 1 c. cube

donne une coloration bleue.

4°. L'acide sulfurique concentré ne colore pas la cocaïne ; en mettant un cristal de bichromate de potasse, il se forme au bout de quelque temps, une coloration rouge-brun, devenant vert foncé par la chaleur.

La réaction faite avec la cocaïne dissoute dans l'anisol donne la coloration verte à froid ; comme l'égconine.

5°. L'acide azotique (quelques gouttes) dans une capsule, en contact avec un peu de cocaïne, on évapore à sec au bain-marie ; en ajoutant deux gouttes de solution alcoolique de potasse, il se dégage par l'agitation une odeur de menthe poivrée.

Toutes les réactions que nous venons de citer ayant lieu également avec le produit de l'évaporation de l'anisol, nous pouvons conclure que la codéine, la caféine et la cocaïne ne contractent soit à chaud soit à froid, aucune combinaison avec l'anisol.

QUATRIÈME PARTIE

Application des différences de solubilité à la préparation simultanée, puis à la séparation des alcaloïdes de solubilité différente qui se présentent dans les mêmes produits naturels.

Si nous examinons le tableau comparatif des coefficients de solubilité que nous avons obtenus, nous sommes frappés par la différence de solubilité qu'ont entre eux certains alcaloïdes existant simultanément dans le même végétal.

Ainsi la codéine et la morphine retirées de l'opium sont l'un très soluble dans l'anisol et l'autre beaucoup moins.

La caféine est très soluble dans l'anisol, la théobromine est insoluble ; ces alcaloïdes sont cependant retirés l'un et l'autre du *théobroma cacao*.

De même, de la noix yomique nous extrayons la strychnine peu soluble et la brucine très soluble surtout dans l'anisol chaud.

Nous allons prendre séparément chacun de ces produits naturels, en exposer les procédés d'extraction les plus fréquemment employés ;

Nous ferons ensuite intervenir l'anisol soit directement sur le végétal pur ou mêlé à de la chaux éteinte, soit sur les sels obtenus quand on a recours aux procédés industriels.

Préparation de la Codéine et de la Morphine

Ces deux alcaloïdes sont retirés de l'opium. L'opium est un produit provenant du suc laiteux fourni par les capsules du pavot : *papaver somniferum*.

D'après Smith, il contient ordinairement les quantités suivantes des différents alcaloïdes :

Morphine.....	10	0/0
Codéine.....	0.30	»
Papaverine.....	1 gr.	»
Thébaïne.....	0 gr. 15	»
Narcotine.....	1 gr.	»
Narcéïne.....	0 gr. 02	»

1°. — Procédé du Codex ou de Grégory

Diviser l'opium en tranches minces, le faire macérer pendant 24 heures dans six fois son poids d'eau en malaxant à plusieurs reprises. Laisser déposer, décanner, et répéter deux fois le même traitement.

Réunir les liqueurs ; les évaporer au bain-marie en consistance d'extrait. Reprendre cet extrait par l'eau, filtrer, évaporer en consistance de sirop clair et ajouter à la liqueur encore chaude le chlorure de calcium préalablement dissout dans deux fois son

poids d'eau. Délayer ensuite le tout dans l'eau froide et séparer par le filtre le précipité qui s'est formé.

Concentrer la liqueur au bain-marie, en séparer le dépôt qui se forme à nouveau ; évaporer en consistance sirupeuse ; ajouter une petite quantité d'acide chlorhydrique, de manière à donner à la liqueur une légère réaction acide. Cette addition a pour but de rendre la matière colorante plus soluble. Abandonner ensuite le tout à la cristallisation dans un endroit frais : au bout de quelques jours la liqueur se prendra en une masse cristalline imprégnée d'une eau mère très colorée. Jeter le tout sur une toile ; exprimer les cristaux, les dissoudre de nouveau dans la plus petite quantité possible d'eau bouillante et abandonner la solution à elle-même, jusqu'à ce qu'elle soit prise en une masse cristalline. Séparer les cristaux par expression, évaporer l'eau mère et faire cristalliser de nouveau.

Les cristaux ainsi obtenus sont un mélange de chlorhydrate de morphine et de chlorhydrate de codéine ou sel de Grégory.

Pour retirer la morphine de ces cristaux, on les dissout dans l'eau bouillante et on ajoute à la solution un léger excès d'ammoniaque : la morphine se précipite, la codéine reste dans la liqueur d'où on la précipite par la potasse.

Séparation de la Morphine et de la Codéine par l'Anisol

Les cristaux de Grégory obtenus par le procédé du Codex sont triturés dans un mortier avec de l'anisol chaud qui dissout le chlorhydrate de codéine et laisse insoluble le chlorhydrate de morphine, on filtre ; par refroidissement il se dépose des cristaux de chlorhydrate de codéine en houppe soyeuse.

Triturer ces cristaux avec une solution de potasse caustique en évitant d'en employer un grand excès ; la codéine se précipite.

Le précipité qui offre d'abord l'apparence d'une masse visqueuse, perd peu à peu sa transparence, augmente de volume et devient pulvérulent ; filtrer le précipité, le dissoudre dans l'anisol chaud qui par refroidissement et évaporation abandonne de gros cristaux de codéine.

La séparation de la codéine et de la morphine est donc très facile par l'anisol. Nous avons fait deux essais sur l'opium, afin de voir si le traitement direct par l'anisol donnerait de la codéine ou bien un mélange d'autres alcaloïdes.

PREMIER ESSAI

L'opium pulvérisé et desséché à l'étuve à 100 degrés pendant 2 heures est traité à froid par l'anisol jusqu'à épuisement complet. La liqueur obtenue, évaporée en consistance d'extrait mou, est traitée par de l'eau acidulée à l'acide chlorhydrique. Il reste

dans la capsule un produit gommeux; la liqueur filtrée est légèrement colorée en rose; évaporée au bain-marie, il ne s'est pas formé de cristaux par refroidissement. L'extrait obtenu, dissout dans l'anisol, nous a donné, d'une façon très nette, toutes les réactions de la codéine.

Une partie du résidu a été traitée par l'anisol qui a dissout le chlorhydrate de codéine et laissé un produit insoluble qui a donné plusieurs des réactions de la morphine.

Ce procédé, qui permet d'obtenir directement la morphine et la codéine, n'offre pas d'avantages sur le procédé du Codex. Il a en outre l'inconvénient de donner une dissolution des alcaloïdes, fortement colorée en brun.

DEUXIÈME ESSAI

L'opium pulvérisé est mêlé à de la chaux éteinte et desséché à l'étuve après avoir été humecté avec de l'eau distillée. Epuiser par l'anisol à froid le mélange renfermé dans un appareil à déplacement.

La liqueur obtenue, évaporée en consistance d'extrait mou, est traitée par l'eau acidulée à l'acide chlorhydrique.

La liqueur filtrée, fortement colorée en rouge, est évaporée au bain-marie.

Le résidu est traité par l'anisol qui, par évaporation, donne une poudre cristalline. Les réactifs indiquent que c'est de la codéine à l'état de chlorhydrate.

La partie insoluble dans l'anisol est du chlor-

hydrate de morphine, dont les réactions sont caractéristiques.

Il n'y a pas d'avantages à utiliser ce procédé; étant donné la trop grande quantité de matière colorante dissoute.

Préparation de la Strychnine et de la Brucine

Ces deux alcaloïdes sont retirés de la semence du *Strychnos nux vomica*.

Nous décrirons les différents procédés employés pour la préparation et pour la séparation de ces deux alcaloïdes.

1°. — Procédé du Codex.

Épuiser la noix vomique par l'alcool bouillant, distiller au bain-marie les liqueurs alcooliques, reprendre le résidu par l'acide sulfurique très dilué, filtrer; ajouter au liquide la chaux préalablement éteinte et délayée dans l'eau. Recueillir le précipité, le sécher et l'épuiser par l'alcool chaud; filtrer et concentrer la solution alcoolique par distillation, puis laisser refroidir: la strychnine se dépose accompagnée d'une petite quantité de brucine.

Les cristaux de strychnine sont dissous dans de l'eau additionnée d'acide azotique; concentrer la solution au bain-marie; il se dépose des cristaux d'azotate de strychnine. Les dissoudre dans l'eau et précipiter par l'ammoniaque. Le précipité de strychnine est repris par de l'alcool bouillant qui, par

refroidissement, abandonne de la strychnine cristallisée et pure.

Par ce procédé, la séparation de la brucine et de la strychnine ne peut avoir lieu par l'anisol. Le sulfate de strychnine et celui de brucine sont très solubles dans l'anisol même à froid, de même que la strychnine et la brucine.

2°. — *Procédé Glénard.*

Epuiser un mélange sec de noix vomique et de chaux éteinte pulvérisée, par l'alcool amylique ou la ligroïne qui enlèvent la strychnine et la brucine. Agiter avec l'acide sulfurique étendu, concentrer; le sulfate de strychnine seul cristallise; redissoudre dans l'eau et précipiter par l'ammoniaque.

En substituant l'anisol à l'alcool amylique ou à la ligroïne, nous obtenons les mêmes résultats que ci-dessus, c'est à-dire un mélange de strychnine et de brucine qu'il faut séparer par leur transformation en sulfate.

3. — *Anisol épuisant la Noix vomique seule.*

La noix vomique pulvérisée et desséchée, placée dans un appareil à déplacement, a été traitée par l'anisol froid. La liqueur est distillée. Le résidu repris par l'acide sulfurique dilué est décoloré au noir animal.

Evaporer au bain-marie, il se dépose des cristaux de sulfate de strychnine; la liqueur renferme la brucine.

L'anisol, quel que soit le procédé employé, ne nous

permet donc pas d'obtenir la strychnine et la brucine séparément. Nous obtenons toujours un mélange des deux alcaloïdes.

Préparation de la Théobromine et de la Caféine

Ces alcaloïdes se trouvent l'un et l'autre dans le fruit du *sterculia acuminata* ou Noix de Kola.

Nous allons passer en revue les procédés employés pour l'extraction de ces alcaloïdes ; ces procédés varient suivant que l'on opère sur le thé, le café ou la noix de Kola.

La théobromine $C^7H^8Az^4O^2$ s'extraît de la graine de cacao, *théobroma cacao*. Celle-ci, privée de matière grasse, est mélangée intimement avec de la chaux éteinte et épuisée par de l'alcool à 80° à l'ébullition. La liqueur alcoolique laisse déposer des cristaux par refroidissement. Ces cristaux de théobromine entraînent un peu de caféine que l'on enlève par un traitement à l'alcool froid ou à la benzine froide.

Nous avons fait subir à la graine de cacao le même traitement que ci-dessus, afin d'obtenir la théobromine. Les cristaux renfermant un peu de caféine ont été traités par l'anisol froid qui ne dissout que la caféine.

La caféine, théine ou méthylthéobromine existe dans le café (2,25 0/0) dans la noix de Kola (2,34 0/0) dans le guarana 5 0/0).

1° On l'extrait en épuisant le café vert pulvérisé par de l'eau bouillante, qui dissout la caféine et un peu d'acide malique. On ajoute à cette infusion de l'acétate de plomb liquide pour précipiter l'acide malique; on filtre. Dans la liqueur, on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré pour éliminer l'excès de plomb à l'état de sulfure; on filtre et après concentration on laisse cristalliser;

2° On peut encore extraire la caféine en faisant, avec de l'eau, du thé et de la chaux éteinte, une pâte que l'on épuise par le chloroforme, lequel enlève la caféine et la laisse après distillation. On reprend par de l'eau bouillante, on décolore au noir animal et on fait cristalliser.

Nos essais ont porté sur la noix de Kola et sur le thé mélangés ou non à de la chaux éteinte.

1°. — *Traitement de la Noix de Kola et de la Chaux.*

La noix de Kola pulvérisée est mêlée à de la chaux éteinte, en faire une pâte homogène avec de l'eau; dessécher à l'étuve à 100°. Placer le mélange dans un appareil à déplacement et épuiser par de l'anisol froid.

La liqueur évaporée au bain-marie laisse déposer des cristaux soyeux jaunes. Les dissoudre dans l'eau chaude et décolorer au noir animal. Le liquide chaud et filtré laisse déposer par refroidissement de belles paillettes soyeuses allongées, donnant toutes les réactions de la caféine.

La recherche de la théobromine dans les cristaux n'a pas donné de résultat avec la réaction suivante.

Prendre 0 gr. 50 de l'alcaloïde obtenu, les dissoudre dans 1 cent. cube d'acide azotique et 2 cent. cubes d'eau chaude; l'addition d'une solution d'azotate d'argent n'a pas donné de cristaux par refroidissement. Cette même réaction faite avec la théobromine donne de belles aiguilles soyeuses remplissant complètement le tube à essai.

2°. — *Traitement de la noix de Kola seule.*

Le mode opératoire suivi est identique à celui employé pour la noix de Kola mêlée à la chaux.

Par évaporation nous obtenons des cristaux soyeux, allongés, fortement colorés en brun.

Les cristaux traités par l'eau bouillante ont été décolorés au noir animal; par filtration et concentration de la solution nous avons une cristallisation abondante formée d'aiguilles soyeuses, allongées et incolores, leur point de fusion a lieu à 234° 7; les réactions obtenues sont celles de la caféine.

L'anisol employé comme dissolvant permet donc d'extraire la caféine pure par simple lixiviation de la noix de Kola mêlée ou non à de la chaux éteinte.

Il est cependant préférable de recourir au mélange avec la chaux; l'alcaloïde obtenu est plus pur et le rendement pour la même quantité de poudre et de dissolvant est supérieur.

3°. — *Traitement du thé vert par l'Anisol.*

Comme pour la noix de Kola nous avons fait deux essais avec le thé; dans l'un le thé est mêlé à de la chaux éteinte; dans l'autre le thé est épuisé seul par l'anisol.

1° Le thé pulvérisé est mélangé avec parties égales de chaux éteinte; on fait avec de l'eau distillée une pâte que l'on dessèche à l'étuve.

La poudre, placée dans un appareil à déplacement est épuisée par de l'anisol froid jusqu'à ce que celui-ci passe presque incolore.

La liqueur obtenue est légèrement colorée en vert par la chlorophylle, on l'évapore au bain-marie. Le résidu dissout dans l'eau distillée chaude est décoloré au noir animal. On concentre la liqueur qui par refroidissement laisse déposer des aiguilles soyeuses dont les propriétés physiques et chimiques correspondent à celles de la Caféine.

2° Le thé finement pulvérisé et desséché à l'étuve est introduit dans un appareil à déplacement. On l'épuise par de l'anisol jusqu'à ce que celui-ci passe presque incolore. Le liquide filtré est porté au bain-marie; par évaporation il se dépose de belles aiguilles soyeuses fortement teintées en vert. Cette coloration est due à la chlorophylle.

Le résidu cristallisé est repris par de l'eau chaude, puis décoloré au noir animal. On filtre et on évapore de nouveau au bain-marie, par refroidissement

il se dépose des aiguilles soyeuses, incolores, de caféine pure.

Dans les deux essais que nous venons d'exposer l'anisol nous a permis d'obtenir de la caféine pure.

Le procédé par la chaux éteinte donne un rendement supérieur; de plus, la décoloration des cristaux par le noir animal, en est plus facile. C'est donc à celui-ci que nous donnerons la préférence quand nous voudrons extraire la caféine du thé.

CINQUIÈME PARTIE

L'anisol agité avec des solution : neutres, acides et alcalines de ces divers alcaloïdes enlève-t-il les bases à ces liqueurs aqueuses.

Nous avons limité nos recherches aux alcaloïdes dont nous avons étudié l'extraction et la séparation dans le chapitre précédent : c'est-à-dire

- 1° la morphine : $C^{17}H^{19}AzO^3$
- 2° la codéine : $C^{18}H^{21}AzO^3$
- 3° la strychnine : $C^{21}H^{23}Az^2O^2$
- 3° la brucine : $C^{23}H^{26}Az^3O^4$
- 4° la caféine : $C^8H^{10}Az^4O^2 + H^2O$
- 6° la théobromine : $C^7H^8Az^4O^2$

1° La Morphine. $C^{17}H^{19}AzO^3$

a) *En solution neutre.*

Nous pesons 0 g. 10 de morphine cristallisée que nous introduisons dans un flacon de 300 cent. cubes bouché à l'émeri, renfermant 200 centimètres cubes d'eau distillée.

Le mélange est agité à plusieurs reprises afin de faciliter la dissolution de l'alcaloïde.

Après deux heures de contact nous filtrons la solution et y ajoutons, à l'aide d'une pipette, 20 cent. cubes d'anisol. Le mélange est agité de temps en temps et filtré.

La filtration doit se faire avec certaines précautions. Le filtre est préalablement mouillé à l'eau distillée; on verse sur l'entonnoir le mélange d'eau et d'anisol; l'eau seule traverse le filtre, tandis que l'anisol reste sur l'entonnoir. Quand l'eau a été complètement chassée, l'anisol passe et on le recueille dans une capsule.

L'anisol est évaporé à siccité au bain-marie, sur le résidu nous faisons les réactions de la morphine, elles ne nous ont donné que des résultats négatifs. D'autre part, nous avons évaporé les 200 cent. cubes d'eau presque à siccité; nous n'avons obtenu aucune des réactions de la morphine.

Nous en concluons que la morphine ne s'est dissoute dans aucun des dissolvants employés.

b) *En solution acide.*

Introduire 0 gr. 50 de chlorhydrate de morphine dans un flacon bouché à l'émeri contenant 200 cent. cubes d'eau acidulée à l'acide chlorhydrique; le sel se dissout facilement, nous ajoutons 20 cent. cubes d'anisol et agitions le mélange à plusieurs reprises. Nous filtrons quand les deux couches de liquide sont bien distinctes, ce qui demande environ deux heures.

Nous évaporons l'anisol à siccité; nous n'obte-

nons sur le résidu aucune des réactions de la morphine.

L'eau est évaporée au bain-marie, presque à siccité. Avec la liqueur concentrée, nous obtenons les principales réactions de la morphine.

L'anisol ne s'empare donc pas de la morphine en solution acide.

c) *En solution alcaline.*

Peser 0 gr. 50 de chlorhydrate de morphine que l'on fait dissoudre dans 200 cent. cubes d'eau distillée. L'eau est additionnée de quelques gouttes de soude caustique jusqu'à réaction franchement alcaline au tournesol; il se forme un précipité de morphine que l'on sépare par filtration.

Au filtratum, on ajoute 20 cent. cubes d'anisol que l'on sépare de l'eau comme dans les cas précédents.

L'anisol évaporé à siccité laisse dans la capsule un résidu avec lequel nous obtenons les réactions de la morphine.

2°. — Codéine $C^{18}H^{21}AzO^3$

a) *En solution neutre.*

Dissoudre 0 gr. 50 de codéine cristallisée dans 200 cent. cubes d'eau distillée. Ajouter 20 cent. cubes d'anisol; agiter et filtrer après un contact d'environ deux heures.

Le résidu obtenu par l'évaporation de l'anisol donne, d'une façon très nette, les réactions de la codéine.

b) *En solution acide.*

L'anisol s'empare de la codéine, qui est facilement caractérisée dans le résidu, par les réactifs.

c) *En solution alcaline.*

L'anisol enlève presque complètement à l'eau la quantité de codéine qu'elle tient en dissolution.

Dans la solution aqueuse concentrée on n'obtient que des réactions peu caractéristiques.

3°. — **Strychnine** $C^{21}H^{29}Az'O^2$

a) *En solution neutre.*

L'eau ne dissolvant pas la strychnine, l'anisol ne peut pas en contenir.

b) *En solution acide.*

Dissoudre 0 gr. 50 de sulfate de strychnine dans de l'eau acidulée à l'acide sulfurique.

Après agitation avec l'anisol ; et après filtration ce dernier a donné les réactions de la strychnine.

c) *En solution alcaline.*

La strychnine est dissoute dans de l'eau additionnée de soude caustique jusqu'à ce que la réaction soit franchement alcaline. Après l'addition des 20 c. cubes d'anisol le mélange est filtré pour séparer les deux liquides. La capsule renfermant l'anisol est placée au bain-marie, après évaporation complète nous faisons les réactions de la strychnine sur le résidu. Ces dernières ayant lieu, nous en déduisons que l'anisol s'empare de la strychnine en solution alcaline.

4. — Brucine $C^{23}H^{26}Az^2O^4$

a) *En solution neutre.*

La brucine est dissoute dans de l'eau légèrement chauffée. L'anisol ajouté à la solution est filtré après un contact de 2 heures. Evaporé à siccité il laisse un résidu dont les réactions sont celles de la brucine.

b) *En solution acide.*

La brucine à la dose de 0 gr. 50 est dissoute dans de l'eau acidulée à l'acide chlorhydrique ; après agitation et évaporation de l'anisol, nous obtenons sur le résidu toutes les réactions de la brucine.

c) *En solution alcaline.*

La brucine est dissoute dans de l'eau alcalinisée avec la soude caustique. Le passage de la brucine dans l'anisol est encore plus caractéristique que dans les deux premiers cas. L'eau qui primitivement tenait la brucine en dissolution n'en donne que faiblement les réactions, même après concentration au bain-marie.

Le produit résultant de l'évaporation de l'anisol les donne d'une façon très intense.

5. — Caféine $C^8H^{10}Az^4O^2 + H^1O$

a) *En solution neutre.*

Dissoudre 0 gr. 50 de caféine dans 200 cent. cubes d'eau distillée. Ajouter 20 cent. cubes d'anisol, agiter et filtrer après un contact de deux heures.

L'anisol est évaporé au bain-marie ; nous obtenons sur le produit de l'évaporation toutes les réactions de la caféine.

b) *En solution acide.*

L'eau acidulée à l'acide chlorhydrique est additionnée de 0 gr. 50 de caféine. Après dissolution on ajoute 20 cent. cubes d'anisol.

L'anisol filtré est évaporé au bain-marie. La matière pulvérulente renfermée dans la capsule donne les réactions de la caféine.

c) *En solution alcaline.*

La présence de la caféine est mise en évidence par les réactifs.

6. — Théobromine $C^7H^8Az^3O^2$

a) *En solution neutre.*

La théobromine est insoluble dans l'eau ; nous ne pouvons faire les essais avec l'anisol.

b) *En solution acide.*

L'eau renfermant la théobromine et acidulée à l'acide chlorhydrique est agitée avec l'anisol. Par évaporation de ce dernier, nous obtenons sur le résidu les principales réactions de la théobromine.

c) *En solution alcaline.*

La théobromine est très soluble dans l'eau additionnée de soude.

L'anisol agité avec la solution aqueuse ne donne aucune réaction après évaporation.

Des observations que nous avons faites dans cette cinquième partie de notre travail nous concluons que l'anisol enlève dans les solutions neutres les alcaloïdes suivants : codéine, brucine et caféine ; dans les solutions acides : codéine, strychnine, caféine et théobromine ; dans les solutions alcalines : morphine, codéine, strychnine, brucine et caféine.

SIXIÈME PARTIE

Recherche toxicologique

Nos observations ont été faites sur deux des alcaloïdes toxiques les plus employés ; ce sont la strychnine et la morphine ; nous avons pour cela employé la méthode de Dragendorff.

1. — Application de la méthode de Dragendorff à la recherche toxicologique de la strychnine.

Mélanger 0 gr. 20 centigr. de strychnine à 150 gr. de chair musculaire finement hachée et mêlée à de l'acide sulfurique au 1/10^e pour avoir une masse homogène ; laisser au bain-marie à 50 degrés plusieurs heures en agitant de temps en temps. On obtient le sulfate de strychnine soluble dans l'eau. Evaporer au bain-marie à consistance sirupeuse, ajouter trois à quatre volumes d'alcool à 95 degrés pour précipiter les sels minéraux ; filtrer.

Dans la liqueur on trouve le sulfate d'alcaloïde,

chauffer pour chasser l'alcool ; évaporer de façon à avoir 50 cent. cubes de liquide que l'on introduit dans une pipette à brome.

Cette liqueur acide est traitée par l'anisol, on agite énergiquement et on laisse reposer jusqu'à ce que les liqueurs forment deux couches bien distinctes ; faire écouler le liquide inférieur pour recueillir l'anisol. Ce dernier placé dans une capsule est évaporé à l'étuve.

Sur le résidu nous faisons les réactions de la strychnine qui se produisent d'une façon très nette.

La liqueur acide est ensuite neutralisée par l'ammoniaque. On ajoute de nouveau 10 cent. cubes d'anisol ; on agite pour mélanger les deux liquides ; on laisse reposer jusqu'à ce que l'anisol forme une couche très distincte. Décanter et faire évaporer l'anisol à l'étuve. Nous n'obtenons pas les réactions de la strychnine.

Enfin la liqueur neutre est rendue alcaline par de l'ammoniaque. L'anisol agité avec la liqueur renfermant l'alcaloïde ne donne, après évaporation, aucune des réactions de la strychnine.

2. Recherche toxicologique de la morphine

Le mode opératoire, à suivre, pour la préparation de la liqueur qui doit contenir le sulfate de morphine est identique à celui que nous avons employé pour la strychnine.

La liqueur acide est traitée par l'anisol ; nous

n'avons pas obtenu de réactions avec le résidu de l'évaporation.

Les liqueurs alcaline et neutre traitées par l'anisol ont également donné des résultats négatifs.

Nous concluons, des expériences ci-dessus, que le procédé de Dragendorff peut s'appliquer à la strychnine, quand on emploie l'anisol comme dissolvant, et qu'il ne donne aucun résultat avec la morphine.

CONCLUSION

Des expériences que nous avons faites et que nous venons d'exposer, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1°. — Solubilité de la morphine et insolubilité de son chlorhydrate.

2°. — Solubilité de la codéine et de son chlorhydrate ; nous en avons déduit un procédé de séparation de la morphine et de la codéine.

3°. — Solubilité de la papavérine et de la narcotine, ce qui permettra de séparer ces deux alcaloïdes d'avec le chlorhydrate de morphine.

4°. — Séparation partielle de la strychnine et de la brucine.

5°. — Séparation de la caféine et de la théobromine.

6°. — Faible solubilité de la quinine et de son sulfate ; nous pouvons par conséquent séparer la quinine, de la cinchonine et de la cinchonidine qui sont plus solubles.

7°. — Grande solubilité de la cocaïne à froid et insolubilité de son chlorhydrate.

8°. — Insolubilité de la solanine.

9°. — L'anisol agité avec des solutions aqueuses

a) Neutres.

b) Acides.

c) Alcalines.

de strychnine, brucine, morphine, codéine, caféine, théobromine ; s'empare dans les solutions :

1°. — Neutre : des alcaloïdes suivants : codéine, brucine, caféine.

2°. — Acide : de codéine, strychnine, caféine, théobromine.

3°. — Alcaline : de morphine, codéine, strychnine, brucine, caféine.

10°. — L'anisol employé à la recherche toxicologique de la strychnine et de la morphine, par le procédé de Dragendorff, ne peut remplacer avantageusement l'un des dissolvants employés : ether de pétrole, benzène, chloroforme, alcool amylique.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
HUGOUNENQ.

Vu :

LE DOYEN,
LORTET.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,
Président du Conseil de l'Université,
G. COMPAYRÉ.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- BARRAL. — *Précis d'analyse chimique qualitative*, p. 360 et suiv.
- BAMBERGER. — *D. Chem. G.*, 19; 1819.
Bull. Soc. chim., 47, 425.
- F. BLAU. — *Mon. S. chem.*, 7, 621.
Bull. soc. chim., (2) 47, 779.
- BURG. — *Solubilité de la morphine*, Frezen. Zeit, t. XIX, 222.
- CAHOURS. — *Annales de Chimie et de Physique*, 3^e Série, t. II, p. 294.
id. id. 3^e Série, t. X, p. 327.
- Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. XXXII, p. 60.
- COMMAILLE. — *Solubilité de la Caféine* : Ber., t. VIII, 1591.
J. P. et Ch. (4) t. XXII, p. 414.
- CROLAS & MOREAU. — *Précis de Pharmacie Chimique*, 2^e édition,
p. 684 et suivantes.
- DEMEYER. — *Solubilité de la Quinine* : Iahr, 1863, p. 442.
- DONNÉ. — *Mémoire sur les Alcaloïdes*, *J. P. et Ch.* (1) tome XVI,
p. 373.
- DOTT. — *Solubilité des Sels de morphine*, *J. P. et Ch.* (5) t. VIII, p. 140.
- DRAGENDORFF. — *Sol. de la Strychnine*, Iahr. 1865, p. 379.
- FREMY. — *Encyclopédie chimique*, tome VIII, pages 127, 186, 217,
347, 538, 569, 614, 618.
- GAUTHIER. — *Précis de toxicologie*.
- GALL & ETARD. — *Sur la Strychnine*, *J. P. et Ch.* (4) t. XXIX, p. 30.
- GERHARD. — *Strychnine* : *Revue Scientifique*, t. X, p. 192.
Codéine id. t. X, p. 203.

GERICHTEN (von) et SCHROTTER. — *S. la Morphine : Bull. chim.*
t. XXXIX, 246.

Morphine et Codéine, J. P. et Cb., (5) t. VII, p. 65.

HUGOUNENQ. — Thèse sur les dérivés chlorés de l'anisol et du phénol
ordinaire.

H. KOLB. — *Journ. prakt. Chem.* (2) 27, p. 224.

VINCENT. — *Bulletin de la Société chimique*, t. XL, p. 106.

An. Ph. et Cb. t. CCXX, p. 105.

WURTZ. — Dictionnaire 1, 337.

2, 903.

Supplément 1, 1167 à 1181.

Annecy, Imp. J. Niérat, 3, rue de la République. — 03-10314
